

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-164212

(43)Date of publication of application : 25.06.1996

(51)Int.Cl.

A61N 1/30
// C07K 14/585

(21)Application number : 06-332806

(71)Applicant : ADVANCE CO LTD

(22)Date of filing : 15.12.1994

(72)Inventor : OKABE KEIICHIRO
SUNABORI SHINICHI
KOU ENEN

(54) SKIN TREATMENT AGENT FOR IONTOPHORESIS ENDERMISM AND ITS TREATMENT METHOD

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide practical iontophoresis skin pretreatment technique for using a cationic surfactant which improves bioavailability of a physiologically active peptide medicine with good reproducibility and is inexpensive and has stable sterilization and disinfection effects.

CONSTITUTION: A skin surface site which is to be made contact with a medicine is cleaned by means of aqueous solution containing a disinfective antiseptic cationic surfactant or ethanol solution before performing iontophoresis. Thereby, skin adsorption of the peptide medicine can be prevented and absorption of the medicine can be promoted.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 19.03.1996

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 2909483

[Date of registration] 09.04.1999

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-164212

(43) 公開日 平成8年(1996)6月25日

(51) Int. Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

A 6 1 N 1/30

// C 0 7 K 14/585

8318-4H

審査請求 有 請求項の数 4 F D (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平6-332806

(22) 出願日 平成6年(1994)12月15日

(71) 出願人 000126757

株式会社アドバンス

東京都中央区日本橋小舟町5番7号

(72) 発明者 岡部 敬一郎

東京都世田谷区成城8丁目30番地28号

(72) 発明者 砂堀 真一

神奈川県相模原市上矢部2丁目14番地23号

(72) 発明者 黄 燕燕

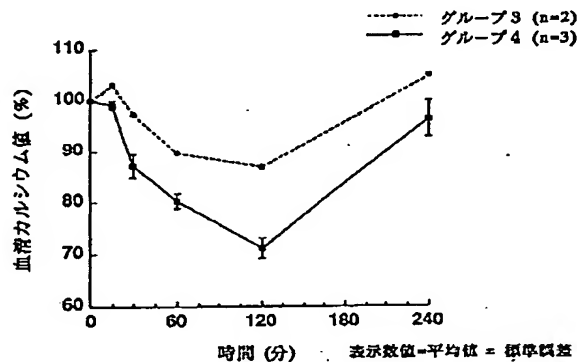
神奈川県川崎市宮前区小台2丁目1番地1号第二桔梗ビル4 03号

(54) 【発明の名称】 イオントフォレーシス経皮投薬用皮膚処理剤及びその処理方法

(57) 【要約】

【目的】 生理活性ペプチド系薬物の利用効率を再現性よく高め、安価で安定な殺菌消毒効果をもつカチオン性界面活性剤を用いる実用的イオントフォレーシス用皮膚前処理技術の提供。

【構成】 薬物接触皮膚表面部位を消毒防腐用カチオン性界面活性剤含有水溶液あるいはエタノール溶液によりイオントフォレーシス使用前に清拭することで、ペプチド系薬物の皮膚吸着防止効果を有し、薬物の吸収促進効果を有するイオントフォレーシス経皮投薬用皮膚処理剤及びその処理法。



【特許請求の範囲】

【請求項1】投与部皮膚の前処理剤がカチオン性界面活性剤含有の水溶液又は消毒用アルコール溶液であるイオントフォレーシス経皮投薬用皮膚処理剤。

【請求項2】イオントフォレーシス経皮薬物投与を行うにあたり、殺菌消毒効果を有するカチオン性界面活性剤含有の水溶液あるいは消毒用アルコール溶液により投与部皮膚を前処理することにより、皮膚表面の薬物吸着性部位をコートし薬物の膜透過効率（有効利用率）を上げることが特徴とする皮膚前処理法。

【請求項3】請求項1記載のカチオン性界面活性剤が、例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムなどからなる殺菌消毒効果をもち医薬品添加物として利用されているものであり、皮膚処理後、実用時において当該カチオン性界面活性剤が皮膚から溶出しないか溶出したとしても薬液中濃度が0.01%以下である処理液濃度であり、皮膚からの溶出濃度が高い時は、水を含む脱脂綿で清拭処置を行うことを特徴とする表面処理法。

【請求項4】薬物は少量で高い活性を示す生理活性ペプチド類で特に陽性荷電ペプチド（例えば、カルシトニン類など）である請求項1乃至請求項2に記載のイオントフォレーシス経皮投薬用皮膚処理剤及びその方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、イオントフォレーシス経皮投薬時に主に前処理として用いられる皮膚処理剤及びその前処理方法に関し、特に本発明は薬物を電氣的に皮膚透過させるイオントフォレーシス使用の際に、微量で高い活性を保有するイオン性生理活性ペプチド薬物を皮膚に吸着させることなく効果的に皮膚吸収させることが要求される医療分野での利用が期待される。特に正電荷を有するカルシトニンとその類似体で代表される生理活性ペプチド類を従来になく高い効率で皮膚吸収させることができる皮膚前処理方法として患者サイドにたった医療分野での利用が期待される。

【0002】

【従来の技術】従来、生理活性ペプチドあるいは生理活性タンパク質の投薬法として、経口での、胃腸管内消化酵素、腸管壁分解酵素による分解、腸内細菌による分解、食事による吸着などからくる、薬の吸収効率の悪さから、もっぱら、注射による投与方法が一般に行われているところである。注射投与方法は、患者にとって苦痛が大きくまた、自己投与が一部を除いてはできず、専門家に頼らねばならず、注射に代わる投薬法の開発が望まれていた。新しいDDS（ドラッグデリバリーシステム）の研究は現在活発に進められており、吸収促進剤との組み合わせで経口投与と製剤、直腸投与と製剤、経鼻投与と製剤、経皮投与と製剤などの検討が精力的になされてはいるが、まだ、満足のゆくものができていない。特に、時間制御型あるいは間欠型の投薬が要求されるホルモン様ペプチド

類の投薬にあっては、新技術の開発が待たれている。これら生理活性ペプチドは、難吸収性で、有効薬物量を吸収させることは難しく、また両親媒性分子であることから、水溶液中に存在する際に、種々の貯蔵容器へ吸着しその結果器材からの回収が悪く、微量製剤の上で大変不都合があった。このため従来より容器をシリコン処理したり、これら生理活性ペプチド類に比較的吸着活性の低い蛋白質を共存させたり、あるいはまた、界面活性剤、炭水化物、アミノ酸等の配合により、貯蔵容器への吸着を防止してきた（特開昭61-221125号公開、特開63-57527号公報）。薬物の透過制御ができるイオントフォレーシスは電氣力を用いた経皮吸収促進システムで、通電中に陽極と陰極を介してできた電界内を、正電荷をもつ分子は陽極側から、負電荷をもつ分子は陰極側から皮膚層内に透過していくという1900年初頭から知られた技術であったが（J. Controlled Release 18,213-220, 1992）、これら生理活性ペプチド投与システムとして再評価される時代となってきた。イオントフォレーシスが、ポリペプチド系薬物の経皮吸収性を改善する旨の報告もなされ、実用化に向けて多くの研究がなされている。イオントフォレーシスにあっては、ペプチドの分子サイズの小さい方が皮膚透過しやすく、また、分子の会合を抑えるための製剤の工夫が皮膚透過効率をあげることも知られている。薬物保持体としてのイオントフォレーシス用インターフェイスでは、紙材、布材、繊維材合成樹脂連続発泡体または吸水性樹脂等のスポンジないし多孔質材等よりなるイオン性薬液含浸保持用水性部材層を有するインターフェイスが報告され、セラミック製の多孔体や多孔性ないし毛細管構造を有する非導電性材よりなるインターフェイスも報告されている。しかし、これらイオントフォレーシス用インターフェイスに生理活性ペプチド類を塗布、付着、コーティングあるいは含浸し、あるいは、乾燥させることによって固体ないし亜乾燥状に配置したものをを用いたイオントフォレーシスにおいては経皮吸収量は十分な薬物利用効率を得られていない。その主因はこれら生理活性ペプチド類が薬物保持体に吸着し利用できないことで明かである。この問題点を解決する方法として我々は既に高分子蛋白質で多孔性ないし毛細管構造を有する非導電性材をコーティング処理することで薬物の多孔性材への吸着を防止し、少量で極めて効果的な経皮吸収性を確保でき、かつ安全性の面でも優れた方法を報告している（特開平6-16535号公報）。さらに安価で安定的なコーティング剤としてイオン性界面活性剤の処理法を開発した。しかしながら、これら生理活性ペプチドは経皮吸収の際、使用量が微量のため吸収部位である皮膚表面へ薬物が吸着し正確な投与量の制御が困難であるため、効果的な皮膚吸着防止法の開発が求められていた。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】従来から経皮薬物投与

技術の中で生理活性ペプチド系薬物が皮膚表面に非可逆的にあるいは難再溶解的に吸着し、投与量が不正確になり、安全性からあるいは少量高価なペプチドである場合は経済性からも実用面で問題があった。この現状を鑑み、本発明は、殺菌消毒効果をもつカチオン性界面活性剤を用いることで、薬物の利用効率を再現性よく高め、安価で安定な実用的イオントフォレーシス用皮膚前処理技術を提供することを目的とした。

【0004】

【課題を解決する為の手段】本発明者らは、上記課題を解決するため鋭意努力し、イオントフォレーシス経皮薬物投与を行う皮膚表面を前もって殺菌消毒効果を有するカチオン性界面活性剤含有の水溶液あるいは消毒用アルコール溶液で清拭して、皮膚表面をコートすることで皮膚への刺激もなく安全に薬物の利用効率が著しく向上することを見だし、さらに研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。即ち、本発明は、(1)イオントフォレーシス経皮薬物投与を行う前に、皮膚面を殺菌消毒効果を有するカチオン性界面活性剤含有の水溶液あるいは消毒用アルコール溶液で清拭し薬物の利用効率を向上させるイオントフォレーシス薬物投与用皮膚前洗浄処理方法、(2)上記(1)記載のカチオン性界面活性剤が、例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムなどからなる医薬品添加物として使用されているもので、皮膚処理後、実用時において当該カチオン性表面活性剤が皮膚から溶出しないか溶出したとしても薬物中濃度が0.01%以下である処理液濃度であり、皮膚からの溶出濃度が高い時は、水を含む脱脂綿で清拭処理を行うことを特徴とする皮膚処理法、(3)上記(1)記載の利用効率が上昇する薬物は少量で高い活性を示す生理活性ペプチド類で特に陽性荷電ペプチド(例えば、カルシトニン類など)、に関するものである。

【0005】

【発明の効果】即ち本発明によればイオントフォレーシスによる生理活性ペプチド類の経皮吸収において有効性および安全性が確保でき、従来のイオントフォレーシスでは達し得なかった高い吸収性を得ることができる。次に実施例を挙げ、本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

【0006】

【実施例】

(実施例1：ラットによる薬物の皮膚吸着防止試験)

方法：ヘアレスラット雄性13週齢の腹部皮膚をバリカンで剃毛した後、70%エタノール水溶液を含む脱脂綿で軽く擦り脱脂消毒した。ハサミにて剥離後、紙タオルに生理食塩水を浸潤させたものの上に剥離した皮膚を表皮側が表になるように安置した。アクリル製チャンパーカップ(直径18mm、高さ20mm)をシリコンコーティングおよび1%塩化ベンザルコニウム水溶液で5分間浸した後、蒸留水で十分すすぎ洗浄した。このアクリ

ルチャンパーカップを医療用アロンアルファで皮膚に接着乾燥後、カップ内に1%塩化ベンザルコニウム水溶液(グループ2)あるいは対照として蒸留水(グループ1)をそれぞれ2mlずつ加え5分間静置した。それぞれの溶液を取り除いた後、蒸留水で十分すすぎ洗浄した。ポリペプチド系薬物の1例としてカルシトニン(合成サケカルシトニン、SIGMA社製)を2μg/mlに蒸留水で調整したものを用意し、上記の処理を施した2種類のアクリルチャンパーカップ内にそれぞれ2mlずつ加え静置した。1、2、6時間後にそれぞれ100μlずつ採取し、溶液に含まれる非吸着のカルシトニン量を高速液体クロマトグラフィーにおいて測定した。結果：(図1)図に示すように1時間後の皮膚を水溶液中のカルシトニン量は、最初に調製した濃度に対して、1%塩化ベンザルコニウムで洗浄処理した(グループ2)場合に約60%、皮膚を蒸留水のみで洗浄処理した場合(グループ1)に約30%であった。これはラットの皮膚にカルシトニンが吸着したためであり、2時間後から6時間後までの非吸着カルシトニン量は、1%塩化ベンザルコニウムで洗浄処理した場合に約60~70%、皮膚を蒸留水のみで洗浄処理した場合に約20~25%で、塩化ベンザルコニウムにはカルシトニンの皮膚への吸着防止効果が認められた。

(実施例2：ラットによる薬物の経皮吸収試験)

方法：ベントバルビタール麻酔下でSDラット雄性7週齢の腹部皮膚をバリカンで剃毛、シェーバーで処理した後、70%エタノール水溶液を含む脱脂綿(グループ3)あるいは70%エタノール水溶液に0.01%塩化ベンザルコニウムを含む脱脂綿(グループ4)で軽く擦り脱脂消毒する。薬物膜1枚当たり0.04μg乾燥保持されているカルシトニン(合成サケカルシトニン、SIGMA社製)を水溶液にて用事溶解し、ラット1匹に使用した。イオントフォレーシスの通電条件はDC6V、30kHz、30% dutyで行った。所定時間後頸静脈にて採血を行い、12000r.p.m.、5分間遠心分離し、上清を試料血清とした。血中カルシウムの定量はオルトクレゾールフタレインコンプレキソン法(カルシウムC-テストワコー、和光純薬工業株式会社)にて測定した。

結果：図2の試験結果から明らかなとおり、イオントフォレーシス使用前の皮膚の洗浄が70%エタノール単独の場合(グループ3)は、カルシトニンによるラット血清中ノカルシウム値の減少が最大でも約13%であったのに対し、0.01%塩化ベンザルコニウムが含まれる70%エタノールの場合(グループ4)は、カルシトニンによるラット血清中のカルシウム値の減少が最大約30%と薬物カルシトニンの薬効が大きく、薬物利用率の上昇が示された。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明を説明するためのグラフ図である。

グループ1：皮膚を蒸留水のみで洗浄処理した場合の薬液中カルシトニン濃度の経時変化。

グループ2：皮膚を1%塩化ベンザルコニウム水溶液で洗浄処理した場合の薬液中カルシトニン濃度の経時変化。

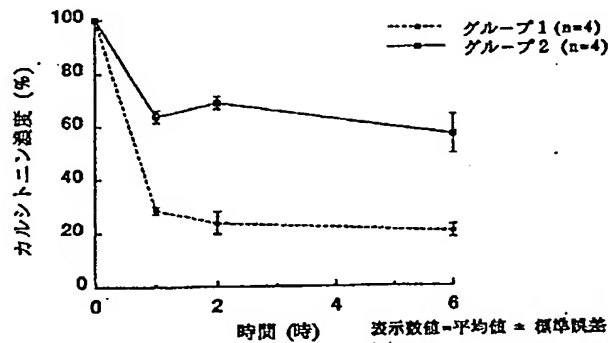
【図2】本発明の効果を説明するためのグラフ図である。

グループ3：皮膚を70%エタノール脱脂綿で清拭した*

* 後でイオントフォレーシスによりカルシトニンを投与したときの血清中カルシウム濃度の経時変化（血清Ca低下効果）。

グループ4：0.01%塩化ベンザルコニウム含有70%エタノール脱脂綿で皮膚清拭後イオントフォレーシスによりカルシトニンを投与したときの血清中カルシウム濃度の経時変化（血清Ca低下効果）。

【図1】



【図2】

